

独立行政法人**科学技術振興機構**

**創造科学技術推進事業**

**第二次追跡調査報告書**

**池田ゲノム動態研究プロジェクト(1989～1994)**

**総括責任者 池田穰衛**

## 池田ゲノム動態研究プロジェクト追跡調査報告書要旨

池田ゲノム動態プロジェクトは遺伝性疾患の未知原因遺伝子を特定し、将来の医療に役立てる目的で、ハンチントン舞蹈病及び脊髄性筋萎縮症など遺伝性神経疾患の原因遺伝子の探索に取り組んだ、我が国初のヒトゲノムプロジェクトであった。

当時、ヒトゲノムを対象とした遺伝子工学的な研究は黎明期にあり、研究技術の開発が最初の課題であった。ゲノムの特定領域から、遺伝子のポジショナルクローニングを従来より効率よく行うために、染色体の自動微細切断が可能なレーザーマイクロダイセクター、及び遺伝子プールに存在する微量DNAの増幅が可能なユニバーサルプライマー-SUP-PCRを新たに開発した。また細胞や染色体の生の動態を捉えるため、共焦点走査顕微鏡による断層撮影に組み込み、三次元立体像の可視化技術を開発した。

遺伝子解析では、遺伝性難病の家系分析情報が豊富なカナダのオタワ大学との共同研究体制を導入した。まず日本側が手がけたハンチントン舞蹈病遺伝子では、多数の新規クローンを含むライブラリーを作成したが、複雑な構成の原因遺伝子を特定できず、米国に先を越された。一方カナダの共同研究先が取り組んだ脊髄性筋萎縮症では、原因遺伝子の特定に世界ではじめて成功した。さらに脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子 (NAIP) に、神経細胞の細胞死 (アポトーシス) を抑制する作用があるとの新知見を発表して大きな反響を呼んだ。これらの成果の重要性から、本プロジェクトを継ぐ形で両国での国際共同研究「ICORP 神経遺伝子プロジェクト」が実施された。

NAIP の発見は大きなインパクト波及効果をもたらした。これが端緒となって神経細胞以外にも各種細胞系でのアポトーシス抑制因子が発見され、これらは「IAP ファミリー」の名前に統一された。アルツハイマー病など種々の精神神経難病では、神経細胞での異常蛋白質の蓄積が起こり、やがて自己細胞死を招いて機能喪失するが、IAP による病態発症の抑制或いは治療薬の開発の可能性が示唆されている。その他、がん、不妊症、細胞の発生と分化など、分子機構への関与についての研究或いは治療法の研究へと幅広い分野に波及している。遺伝子解析ではプロジェクトのその後の成果として、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子の特定にも成功している。

ヒトゲノム研究の黎明期に実施された本プロジェクトは、主たる目的であった遺伝性神経疾患の原因遺伝子の特定に成功し、その作用を解明してその後の世界的な研究の端緒となった点で科学的に十分に目的を果たしている。一方、その間に開発された種々の技術は、その後の関連技術革新の速いペースの中に取り込まれてゆき、それ自身が産業化されることはなかった。日本・カナダによる国際的な研究協力がプロジェクトの成果をもたらした主たる要因であり、ERATO にもこの類型を生むきっかけとなった。ただ NAIP 研究の中心がカナダ側にあったため、日本への直接的波及効果が少なかった。また本プロジェクトが特殊なテーマであったため、その後の日本でのヒトゲノム研究の本流にはならなかったが、その端緒を開き大きな刺激を与えたことは間違いない。

1. はじめに .....	1
1.1 研究課題の設定と研究方法、ねらいと構想 .....	1
1.2 研究グループの構成 .....	1
2. プロジェクト研究終了後の科学技術を取りまく環境の変化 .....	2
2.1 ヒトゲノム研究の急速なる展開 .....	2
2.2 神経性難病研究の歩み .....	2
3. 研究の継続性とその後の展開 .....	2
3.1 プロジェクト終了時の達成状況 .....	2
3.2 研究のその後の展開 .....	5
4. 研究成果の波及効果及びインパクト .....	6
4.1 疾患原因遺伝子の特定と機能解析 .....	6
4.2 プロジェクトで開発された新規技術の波及効果 .....	7
5. 参加研究者の活動状況 .....	9
5.1 プロジェクトから育った人材の状況、国際交流 .....	9
5.2 参加研究員の現況 .....	10
5.3 学位取得 .....	10
6. 創造科学技術推進事業に関する意見 .....	13
6.1 事業の意義について .....	13
6.2 仕組み、運営面に関する提言 .....	13
6.3 その他の意見 .....	13
7. アンケート調査結果 .....	14
7.1 アンケート調査結果 .....	14
7.2 プロジェクトに関する外部有識者の主なコメント .....	17
8. 統計資料 .....	18
8.1 主要関係論文及び被引用件数 .....	18
8.2 被引用件数年次推移 .....	18
8.3 特許収益の年次推移 .....	22
8.4 招待講演回数推移 .....	22
8.5 受賞 .....	22

## 1. はじめに

### 1.1 研究課題の設定と研究方法、ねらいと構想

本プロジェクトは、遺伝性精神神経病の未知なる原因遺伝子を特定し、治療の可能性を拓くことを主たる目的として開始された。ハンチントン舞蹈病 (HD)<sup>1</sup>、脊髄性筋萎縮症 (SMA)<sup>2</sup>など各種の精神神経性疾患は、多くが難病とされているように、その原因が不明で遺伝性であることから、原因遺伝子の解明が新しい治療法をもたらすとの期待があった。また、当時は、欧米で急速に進歩しつつあった遺伝子工学技術のヒトゲノム研究への応用を我が国でも促進する必要性が高まった時期でもあり、その意味からも日本において組織的に取り組んだ初めてのゲノムプロジェクトであった。

それまで遺伝子解析は、疾患患者の遺伝家系のリンケージマップから染色体上の遺伝子の位置を推定する手法によっていたが、その後、配座部位の染色体を顕微鏡下で採取し、PCR で増幅して当該遺伝子を特定するポジショナルクローニングの技術が導入され、幾つかの遺伝子の特定が報告された。これら米欧で先行している研究に追いつき競うためには、独自アイデアによる新技術の開発が必要であったが、そのために本プロジェクトで開発されたのが、レーザーマイクロダイセクション法と SUP - PCR 法である。前者は膨大な数のゲノムからなる染色体の特定箇所をピンポイントで切り出すことを可能とし、後者は1個の遺伝子 DNA からの PCR 増幅を可能とする精度と効率を有することから、原因遺伝子特定のための技術として欧米の先行技術を凌ぐ期待があった。そこで、本プロジェクトでは、まずこれらの新技術を駆使して、ハンチントン舞蹈病および脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子の特定を目指した。その一方で、特定された遺伝子と疾患との関係を証明するには患者からの資料と臨床的情報が不可欠であることから、家系分析による遺伝相関性の調査が進んでいるカナダの大学と共同研究を組むことが志向された。

また染色体上での遺伝子の配置や立体的整合性などでの異常が、精神神経病態と関連する可能性も考えられることから、染色体の三次元構造を視覚的に精密に捉えること、及び遺伝子の発現状況を直接観察する手法の開発が試みられた。さらに、実際の動物モデルを使って精神作用に関係する遺伝子の異常を再現することが、高等動物であるミニブタを材料に試みられた。

### 1.2. 研究グループの構成

これらの研究を実施するため、プロジェクトは以下の3つの研究グループから構成された。

- (1) 動態解析グループ：遺伝子ライブラリーの手法開発と作製を行う

---

<sup>1</sup> ハンチントン舞蹈病 (Huntington Disease : HD)

<sup>2</sup> 脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy : SMA)

- (2) 機能解析グループ：遺伝子の特定と解析を行う
  - (3) 動態計測グループ：染色体の三次元造影イメージングに取り組む
- (2)の研究実施場所は当時の ERATO としては異例であったが、カナダに設置した。

## 2. プロジェクト研究終了後の科学技術をとりにく環境の変化

### 2.1. ヒトゲノム研究の急速なる展開

1989 年は日本におけるゲノム研究元年といってもよい年である。既に先行していた欧米の研究者から日本の取り組みの遅れを指摘されて、官学が腰を上げ 2 つのプロジェクトが立ち上がった。その 1 つが池田ゲノム動態プロジェクトで、予算規模も大きく注目された。これを契機にヒトゲノム研究は活発化し、遺伝子工学の技術を採用し、本格的な研究施設と研究態勢が整備され、国際的ヒトゲノム計画への参加へとつながっていった。米国では 1990 年ごろからヒトゲノムの全塩基配列解析計画が始まり、1993 年には YAC(酵母人工遺伝子)クローンへの写し書き(contig)が完成し、その後、BAC(細菌人工遺伝子)への contig へと進み、1996 年ごろから日本も参加しての国際コンソーシアによる塩基配列の解析が行われ、2000 年に全配列の概要が発表された。

### 2.2. 神経性難病研究の歩み

遺伝性精神神経疾患は難病として社会的に大きな問題となっている。これらの疾病が、脳の中核或いは運動神経経路での異常蛋白の蓄積と神経細胞の死滅によって起こることが、アルツハイマー病、パーキンソン病などで明らかにされ、遺伝的背景の解析に続いて、原因遺伝子の特定が急速に進んだ。これらの知見を駆使し、発症メカニズムの解明と治療法の開発が急がれている。実際には遺伝子診断は実用化のレベルにまで達してきているが、遺伝子治療については試験的適用の段階である。これらの疾病に係わる遺伝子の構成と発症の機構は極めて複雑で、今後なお多くの研究課題を残している。

## 3. 研究の継続性とその後の展開

### 3.1. プロジェクト終了時の達成状況

#### 3.1.1. 動態解析グループによる遺伝子クローニングの技術開発

- (1) レーザー(クロモソーム)マイクロダイセクターの開発

ハンチントン病など種々の神経性疾患の原因遺伝子をコードするゲノムの染色体上の位置は、遺伝子配座解析(リンケージマップ)によってかなりの精度で推定されている。そ

の配座領域から当該遺伝子を含む部分を切り取る技術は、ポジショナルクローニングの効率を左右する。従来は光学顕微鏡下でマイクロマニピュレーターを用いてこれを行ってきたが、精度や再現性の点で問題があった。本プロジェクトではこの手法の改良を重要と考え、アルゴンレーザーを使った専門装置、レーザー（クロモソーム）マイクロダイセクターを浜松ホトニクス（株）と共同開発した。レーザー光線によって目的遺伝子領域以外を焼き取るコンピューター駆動のシステムは、標的ゲノムの分離効率を格段（約 100 倍相当）に向上させ、ポジショナルクローニングの先端技術としてプロジェクトの有力なツールとなった。

## （２）SUP-PCR法の開発

ポジショナルクローニングにとって重要なもう1つの技術は、上記のクロモソームダイセクションによって得られた領域から、未知の遺伝子からなるあらゆる DNA を増幅しうるプライマーの選択である。ユニバーサルプライマーとしては、従来から使用されてきた ALU 配列があり、約 600bp からなる配列であるがその塩基の並びに欠点があった。そこで本プロジェクトでは新たな発想から、5'-TAGATCAGATATCTGAATTCCC-3'の 22bp からなるコンパクトなプライマーを開発し、Single Unique Primer (SUP)-PCRとして特許出願した。このプライマーは 3'-末端部分の配列に特徴があり、あらゆる遺伝子 DNA のなかの上記 3'-相補配列に結合してその箇所を切り出し増幅（クローニング）することができる。これによって、染色体マップ上の特定領域に特異的な遺伝子ライブラリーの作製が可能となった。上記マイクロダイセクターと並んでプロジェクトの産み出した先端技術である。

### 3.1.2. 機能解析グループによる神経疾患の原因遺伝子の特定

#### （１）ハンチントン舞踏病（HD）の原因遺伝子の探索

HD の原因遺伝子の存在がリンケージマップから推定されているヒト第 4 番染色体の 4p16.3 部位を対象に、開発された上記 2 つの方法を併用してゲノムライブラリーの作製を行い、約 1Mbp の領域から 9000 クローンを分離し、ファージにクローニングしてヒト脳内線状 cDNA に対してアッセイしてライブラリー化し、エクソンの精密なマップを作成した。この中から 82 個の新規クローンについて塩基配列を決定し、39 種類はバンクに登録した。さらに HD の原因遺伝子の特定を試みたが、数種類の遺伝子が関係してキメラ構造をとるものが 35%もあり、個々の遺伝子の機能特定ができず目的を達成できなかった。この間競争関係にあった米国のグループは約 20 カ所のチームを動員して研究を進め、1993 年に原因遺伝子のクローニングに成功したことを発表した。

#### （２）脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子

共同研究施設としてカナダのオタワ大学に設置された解析グループは、神経遺伝疾患の

家系から得られる試料を活用して、遺伝子のライブラリー化と機能の発現を関連付けながら有利に研究を進めることができた。SMAを対象として原因遺伝子を解析し、その1つである Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP)<sup>3</sup> をコードする遺伝子を、はじめてクローニングすることに成功した。折しも SMA のもう1つの原因遺伝子 SMN がフランスのグループによってほぼ同時期に特定され、これら2つの論文が学会誌 Cell に同時に掲載され、その表紙を飾って大きな話題となった。SMAの直接の原因遺伝子は SMN であるが、NAIP 遺伝子はその発現を抑制し、制御していることが判明した。オタワ大学グループは、NAIP の制御機能は細胞死(アポトーシス)の抑制作用によることを解明した論文を 1996 年 Nature に発表し、大きな反響を呼んだ。また、NAIP の難病治療への応用を想定した特許を出願した。

SMAの原因遺伝子 NAIP の特定は本プロジェクトの最大の成果となるとともに、神経細胞のアポトーシス制御機構の研究を飛躍的に発展させる端緒となった点で、科学的にも大きなインパクトを与えたといえよう。

惜まれるのは、オタワ大学グループが NAIP の特定に用いた研究方法が、日本で開発された前記の技術によるものでないことである。当時米国を中心に急速に発展しつつあった酵母や細菌の人工合成遺伝子配列 (YAC, PAC, BAC) のライブラリーを用いて、発現 cDNA に対してマッピングするもので、その後のヒトゲノム解析の主流となった方法を採用している。いずれにしても、これらの成果は日本とカナダ両グループ間で研究材料、情報などの密接な交換とともに、目的達成のための最適の手法を導入する柔軟な判断が実を結んだ本プロジェクト最大の成果と位置づけられるであろう。

### (3) 染色体関係遺伝子ライブラリーの作製

神経系疾患に関係する遺伝子が多く配位しているとみられる X 染色体の長腕遠位部 Xq28 の 2Mbp の領域から、レーザーマイクロダイセクションと SUP-PCR により得た約 1000 クローンで完全長 cDNA と対比することにより、10 個の新規遺伝子を特定し、塩基配列を決定した。ただ、病態機能との関係の解明は十分ではなかった。

この他にも、同グループによって同定された各種の新規遺伝子配列は 200 個以上にのぼり、Gene Bank に登録して公開されている。

### (4) ミニブタのモデル系開発

ヒト神経系遺伝子の機能発現を確認できるモデル系としては、マウスやラットでは不十分でハンチントン(HD)遺伝子を導入しても発現しないことから、ヒトに近いミニブタでの評価モデルの開発が試みられた。実験動物供給企業と共同で研究開発会社(株) Swine as Laboratory Animal: SLA 社を設立しトランスジェニック・ミニブタの基本系が5頭創出

---

<sup>3</sup> Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP): 神経細胞死阻害蛋白

されている。ただ、実際に HD の病態解析にどの程度役立つかが明確でないこと、ブタの繁殖は時間がかかること、その後トランスジェニックマウスで HD の類似モデルが作成されたことなどから、ミニブタ研究は収束された。

### 3.1.3. 動態計測グループによる染色体の 3 次元可視化の試み

#### ( 1 ) イメージング技術の開発と応用

染色体の細胞内での立体構造や動態を解析することが、精神神経系疾患の原因を知る手掛かりになる可能性を考え、本グループでは 3 次元可視化の技術開発に取り組んだ。光学メーカーからの研究員が参加して、共焦点走査顕微鏡による断層撮影技術とコンピューターによるデコンボリューション処理技術を開発し、3次元化イメージング技術としては当時の最先端レベルのものが達成された。これらの手法で染色体が 14 本と少ないフクロネズミを試料として、細胞分裂期の染色体の挙動を走査撮影し、画期的な鮮明度で 3 次元像を得ることができた。次いで染色体上で発現している遺伝子を直接観察する手法として、特異的な蛍光標識 DNA プロブを用いた FISH (Fluorescence in situ hybridization) を導入し、核内で転写された発現遺伝子の挙動観察を行った。然しこれらはいずれも基本的な手法開発にとどまり、神経疾患の染色体への適用や病態との関連研究などの段階には至らなかった。

#### ( 2 ) 振動による細胞内構造の探索技術

通常の光学的技術では細胞の表面的な観察にとどまるのに対し、高周波振動を用いると内部構造の観察が可能である。プロジェクトでは生細胞に適用できる振動応答計測装置を開発し、受精卵の初期発生過程或いは細胞分裂期における膜構造の変化、核及び染色体の強度変化など内部構造の動態変化を示唆するデータを得ている。

### 3.2. 研究のその後の展開

プロジェクトを構成する上記 3 つの研究グループの研究テーマとその後の展開をフロー図として示した。

遺伝性神経疾患の原因遺伝子の研究(研究課題 2)は、脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子と蛋白 NAIP の特定という優れた成果が、ICORP 国際共同研究「神経遺伝子プロジェクト」の発足へとつながり、日本・カナダ間で 5 年間の共同研究が実施された。

一方、研究技術の開発を主体に行われた染色体領域特異的遺伝子ライブラリーの作成法の研究(研究課題 1)と、染色体 3 次元構造の動態計測の研究(研究課題 3)は、それぞれ目的とした技術開発に成功し、特許出願などを行い終了した。また、植物のゲノム解析への応用をめざした研究(研究課題 4)についても、基盤的成果をあげ終了した。



研究課題	プロジェクト期間 1989.10 - 1994.9	終了5年後 1999	終了10年後 2004
1. 染色体領域特異的遺伝子ライブラリーの作製法 レーザーマイクロダイセクション (特定部位の微細切断標本の調整) SUP-PCR法 (標的遺伝子の効率的増幅法)	技術開発 → 特許出願 技術開発 → 特許出願		
2. 遺伝性神経疾患の原因遺伝子の解明 ハンチントン病 (HD) 脊髄性筋萎縮症 (SMA) X染色体 トランスジェニック実験動物	ゲノムライブラリー作成 → NAIP遺伝子の特定に成功 → ゲノムライブラリー作成 → ミニマ →	ICORP神経遺伝子プロジェクト (日本、カナダ) NAIP遺伝子の研究 → ALS遺伝子特定に成功 → SLA社の設立 →	細胞死調節遺伝子の研究 Apoptogen社の設立 遺伝子機能の解明 (解散)
3. 染色体の三次元構造と立体配置の動態計測 共焦点走査顕微鏡による立体画像 FISH法の応用と構造変化の可視化 共振特性による細胞の硬さの測定	技術開発と応用 → 技術開発と応用 → 技術開発と応用 →	(凍結) (凍結) (凍結)	
4. 植物(イネ)のゲノム構造解析	ゲノムライブラリーの作成 →	(凍結)	

#### 4. 研究成果の波及効果及びインパクト

##### 4.1. 疾患原因遺伝子の特定と機能解析

###### 4.1.1. NAIP の原因遺伝子の発見、ICORP での研究の継続

脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子と蛋白 NAIP の特定はプロジェクトの成果として大きなインパクトをもたらし、その研究を引継いで ICORP 国際共同研究「神経遺伝子プロジェクト」が 1996 年から 5 年間実施された。特に NAIP の神経細胞死に対する抑制作用は注目され、その分子機構の解明が行われた。その結果、NAIP が細胞のアポトーシスを抑制する作用があることを発見し、1996 年 Nature に発表した。また、ラットの脳虚血モデル実験系において、NAIP 遺伝子をベクター化して導入し発現させることにより、海馬 CA1 ニューロンのアポトーシスを抑制できることや、マウス卵胞形成過程での NAIP によるアポトーシスの抑制など、アポトーシスの調節に関わる種々の作用が明らかになった。さらに、NAIP の遺伝子構造の詳細が解析され、SMA の主因遺伝子 SMN の発現を調節する機構が示された。

###### 4.1.2. 神経細胞死研究の発展への貢献

NAIP の発見はその後アポトーシス研究の飛躍的発展をもたらし、各種の臓器や細胞で見

出された同類のアポトーシス抑制蛋白は今や「IAPファミリー」<sup>4</sup>として一般化されている。脳神経変性や、運動ニューロン障害による疾患では、神経細胞内で異常たんぱく質の蓄積による変性が起こり、アポトーシスによって神経細胞が死んでゆく。NAIPを含むIAP蛋白が細胞の死滅を抑制しているが、異常たんぱく質の蓄積が限度を越えると、一挙にバランスがこわれて発症を引起す。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病などの発症の機構は類似している。そこで治療に繋がる研究のターゲットとして、異常蛋白質の生成と蓄積の防止、アポトーシスの抑制、IAPを阻害する酵素に対する阻害剤の開発、などの研究が行なわれている。最近のトピックとして名古屋大学の祖父江教授らのグループは、球脊髄性筋萎縮症における異常蛋白ポリグルタミンの蓄積が男性のみに起こって発病する現象に関して、LHRHアゴニストを用いた治療法を考案した。

以上のように、本プロジェクトによるSMA原因遺伝子の特定とNAIP蛋白の作用の解明は、神経変性の機構の解明とその治療法の開発にとって、1つの端緒となる重要な発見であった。ただ、NAIPの研究はカナダの共同研究先で行われたため、その波及効果はまず欧米においては始まり、やがて日本へ回帰する形となった。本邦発のプロジェクトでありながら日本での認知が低く、関連研究は遅れて波及効果が少なかった点が惜しまれる。

#### 4.1.3. アポトーシス研究の産業化

アポトーシス全般について研究する施設として、カナダ政府が Medical Discovery Foundation 資金を提供し、オタワ大学に Apoptosis Research Center が今年開設された。また、カナダでは治療薬の開発を目差してベンチャー会社 Apoptogen 社が設立され、その後 AE-gera 社となり、ISIS 社と組んで XIAP (X染色体由来のIAP)の阻害剤を抗がん剤として開発中で、現在臨床試験のPhase2段階にある。

#### 4.1.4. 筋緊張性側索硬化症(ALS)<sup>5</sup>の遺伝子ALS2の特定に成功

カナダでのNAIPの研究に対して、日本側ではALSタイプ2の原因遺伝子特定に成功、2001年Nature Geneticsに発表した。ALSは患者の多い重要な遺伝疾患で、日本ではALSタイプ1が多い。この研究は、若年性で発症するALSタイプ2の試料をこのタイプの多いチュニジア(ALSタイプ2)からカナダ経由で得て遺伝子の解析を行った。本プロジェクトの延長上に位置する顕著な成果であると評価されている。

### 4.2. プロジェクトで開発された新規技術の波及効果

#### 4.2.1 染色体クローニング技術の波及効果

本プロジェクトで開発された先端技術であるレーザー・マイクロダイセクション装置は

---

<sup>4</sup> IAP : Inhibitor of apoptosis protein : 細胞死阻害因子

<sup>5</sup> 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS)

染色体の微細切断法として威力を発揮し、ポジショナルクローニングにとって最先端技術となったが、その後ヒトゲノムの遺伝子ライブラリーの研究方法が大きく変わったため汎用化には至らず、その波及効果は限定的であった。世界における遺伝子工学分野の技術開発の速度は速く、ヒトゲノム研究は一挙に DNA の全配列を決定する方向へと急展開した。ヒトゲノムの解析は、BAC(細菌人工染色体)を用い完全長 cDNA に対しクローニングする方法でマッピングが為され、一方でショットガンによる遺伝子 DNA 断片の塩基配列を決定することが主流となったため、マイクロダイセクション法の必要性は低くなってしまった。疾患に關与する遺伝子を特定する方法としては、上記の精密な方法ではなく、むしろ細胞・組織などの大きな標本を用いて FISH 法などで染色体遺伝子の発現状態を観察し、目的細胞のみをレーザーでカットし取り出す方法で、レーザーマイクロキャプチャー法と呼ばれている。この中に存在する DNA のプールから、cDNA を用いたクローニングで遺伝子を特定し配列を決定する。ヒト DNA の 98% はいわゆる Junk DNA で蛋白質をコードしておらず、発現遺伝子を探す場合上記の精密なマイクロダイセクション法は使いにくい。但し、ヒト以外のニワトリ、カンガルーなどでの遺伝子研究では使われている例もある。

むしろ本技術が現在用いられているのは、組織標本からの特定細胞の切り出しである。例えば、腫瘍組織の塊から特定のがん細胞のみを取り出す場合に、周辺細胞をレーザーで焼却して分離する装置として、メーカーから販売されている(例; MMI 社 Cellcut レーザーマイクロダイセクションシステム)。現在のものは自動制御の精密なものであるが、そのプロトタイプはプロジェクトに由来すると思われる。

同様に開発された SUP-PCR は、1 本の DNA 鎖からでも増幅が可能な感度の高いプライマーによる PCR 方法であったが、その鋭敏さが操作を難しくし熟練を要した。感度の高さゆえに、反応中に外部から微生物のごみなど DNA 成分を含むモノが混入すると一緒に増幅されるので、クリーンな環境での高度の注意が必要であった。また PCR 法の技術改良はその後目覚しく、SUP-PCR は汎用化しなかった。しかし、特徴のある SUP プライマーの開発などをとおして、PCR 技術の進歩には一定の役割は果たしたと考えられる。

#### 4.2.2. 染色体イメージング技術の波及効果

染色体の 3 次元可視化技術についてみると、当時、共焦点顕微鏡による 3 次元イメージングは欧米で急速に進みつつあった。その中心はカリフォルニア大学とドイツ・ハイデルベルグの欧州分子生物学機構 (EMBL) であった。本プロジェクトでは光学精密機器メーカーの研究者が参加して、共焦点顕微鏡装置により断層走査撮影の装置を開発し、多数の断層像からコンピューター処理により 3 次元立体像を描出する「デコンボリューション技術」を完成させ、ほぼ欧米のレベルに追いつくことができた。そして、この技術を用いて、生きたままの動物細胞試料中の染色体の分裂像を日本で初めてクリアーに捉えることに成功した。

3次元イメージングの技術はその後コンピューターの能力の向上と並行して急速に進歩し、まさに隔世の感がある。この間、1994年には米国で GFP (Green fluorescent protein) が発見されて蛍光標識プローブが開発され、蛍光 3次元イメージング技術が急速に発達した。これにより GFP の抗体をプローブにして発現部位に接着させ、画像で描出することで遺伝子発現部位を特定できるようになった。1998 年ごろにはこの技術が確立し、ヒトだけでなく各種の細胞に特徴的な GFP-DNA ライブラリーを構築する研究が進んでいる。さらに、FRET(Fluorescence resonance energy transfer)が導入されて、イメージング技術はゲノムから蛋白の構造決定に比重を移しさらに進化している。

#### 4.2.3. 三次元イメージング装置の開発例

このように本プロジェクトで開発した技術は欧米のレベルに追いつく繋ぎとしての役目を果たしたものの、エポックメイキングな貢献をしたということは出来ない。プロジェクトからも特許を 2 件出したが、それ自体は実用化には至らなかった。しかし、本プロジェクトの技術の波及効果として以下の事実をあげることができる。即ち、横河電機の研究者が本プロジェクトに参加していたことがきっかけとなって、同社では共焦点顕微鏡の高性能機種を開発し、最新の装置 RT3D は世界なシェアをとるに至った。これは横河システムといわれるもので、マルチ波長のレーザーを使い高速で断層スキャンする方式で、リアルタイムでイメージングされる。マルチ波長を用いることにより、各波長に異なって反応する複雑な生物組織の描出が可能となり、高速なので細胞に対するレーザーのダメージが少ないなどの良い性能をもっている。細胞を非固定のまま生きて細胞の内部組織やオルガネラのダイナミックな撮影が可能となっている。コンピューターによる処理技術が重要であり、その点ではプロジェクトが取組んだデコンボリューション技術からの発展形といえる。

## 5. 参加研究者の活動状況

### 5.1. プロジェクトから育った人材の状況、国際交流

総括責任者(プロジェクトリーダー)であった池田穰衛は、現在東海大学大学院医学研究科分子神経科学部門教授で、脳・神経疾患研究センター長を勤める。また、オタワ大学医学部の客員教授として両大学で研究指導を行っている。本プロジェクト終了後、それを引継ぐ形で実施された ICRP 国際共同研究の代表研究者も勤めた。また、この間厚生省(当時)の研究班「心の健康科学」のグループ代表を務めた。池田氏はカナダを主体に米国など国際的な活動を展開しており、日本とカナダ共催の神経科学国際シンポジウムを主宰した。同氏が築いたパイプに乗って、多くの研究者が留学・交流し、それぞれの大学や研究所で活躍している。

## 5.2.参加研究員の現況

参加時の所属と現在の所属について図表 5-1 に示す。

## 5.3.学位取得

当時の研究員或いは共同研究員(大学院生)の中から学位を取得した人が7名いる。内訳は東京大学薬学博士1名、筑波大学医学博士1名、東北大学農学博士2名、東海大学医学博士4名である。

図表 5-1 プロジェクト参加者リスト

グループ	プロジェクト内での役職	氏名	現在の所属	現在所属での役職	参加時の所属	参加時所属での役職	参加期間開始	参加期間終了
	統括責任者	池田 穰衛	東海大学 総合医学研究所	教授 分子医学医療研究センター長 総合医学研究所 次長				
	技術参事	福重 真一	東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理学講座 分子病理学分野	助教授	アメリカ デュボン中央研究所	客員研究員	1994/4/1	1995/2/28
	技術参事	若狭 暁	(独)農業 生物系特定産業技術研究機構 本部	室長	農林水産省農業生物資源研究所 細胞育種部	主任研究官	1989/10/16	1994/3/31
動態解析	グループリーダー	秦野 伸二	東海大学 総合医学研究所	助教授	筑波大学大学院博士課程医学研究科2年 在学中		(1)1990/1/10 (2)1992/4/1 (3)1994/4/1	(1)1992/3/31 技術員 (2)1994/9/30 研究員 (3)1994/9/30 GL兼任
	研究員	石田 由和	東洋紡績(株) 敦賀バイオ研究所	研究開発主任	東洋紡績(株) 敦賀酵素工場	研究員	1991/9/1	1994/9/30
	研究員	小木 美恵子	大塚製薬(株)大塚ライフサイエンス事業部 染色体検査室	室長	神奈川県大学生物教室	嘱託職員	1990/1/16	1994/9/30
	研究員	福重 真一	東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻 病理学講座 分子病理学分野	助教授	アメリカ デュボン中央研究所	客員研究員	1992/3/22	1994/3/31
	研究員	横井 治彦	協和発酵工業(株) 東京研究所	主任研究員	協和発酵工業(株) 東京研究所	研究員	1990/6/1	1993/5/31
	研究員	Jane E. Bailly			オタワ大学附属オタワ小児病院研究員 兼 オタワ大学博士課程在学中		1990/4/12	1990/8/31
機能解析	グループリーダー	Robert Gerge Korneluk	Children's Hospital of Eastern Ontario Dept. Molecular Genetics Laboratory		オタワ大学医科学部小児科 東オタワ小児病院附属研究所 分子生物学研究室	准教授 室長	1992/2/1	1994/9/30
	研究員	玉井 克之	(株)サイクレックス	代表取締役社長	(株)医学生物学研究所 研究開発部	次長	1993/4/1	1994/9/30
	研究員	Michael Douglas McLean			ゲルフ大学分子生物学 遺伝学部	ポストドクフェロワー	1992/9/14	1994/9/30
	研究員	Erica Rajcan-Separoyic			カナダ農務局食料および動物研究センター 家畜病研究所	研究員	1993/5/1	1994/9/30

グループ	プロジェクト 内での役職	氏名	現在の所属	現在所属での役職	参加時の所属	参加時所属での役職	参加期間開始	参加期間終了
動態計測	研究員	占部 修司	横河電機㈱ モーション & マネジメント事業部	マネージャ	横河電機㈱ 研究開発一部	研究員	1990/9/1	1993/8/31
	研究員	児嶋 皓一	㈱島津製作所 ライフサイエンス研究所		㈱島津製作所 東京研究所	研究員	1989/12/21	1994/9/30
	研究員	富山 雅光	(独)農業生物資源研究所 遺伝資源研究グループ 多様性評価研究室	主任研究官	農林水産省農業生物資源研究所	研究員	1990/6/16	1992/6/15
	研究員	中野 義太郎	㈱ニコンインスツルメンツカンパニー 開発統括部第1設計部 第4設計グループ	主幹研究員	㈱ニコン 開発本部研究所	研究員	1990/4/1	1992/9/30
	研究員	Kim Lyn O'Hoy			オタワ大学医学部微生物・免疫学科	リサーチフェロー	1992/5/1	1993/3/31 (機能解析G)
	研究員	Christophe Lefevre			カリフォルニア大学 (ロサンゼルス校) 医学部	助教授代行	1990/10/31	1994/9/30
	研究員	John Steven Wood			リリ-研究所	主任研究員	1990/10/1	1991/7/31

## 6. 創造科学技術推進事業に関する意見

### 6.1. 事業の意義について

- (1) ERATO は才能ある研究者、アイデアのある人を育てるいいシステムである。予算も十分であり思い切った研究ができる。是非続けて欲しい。(内部、外部)
- (2) 今はまだ芽でしかないようなもの、創造性の高いものを選びたい。それが本物に発展したら、分野を超えて使われ、さらに新しい分野を作るであろう。(内部、外部)
- (3) 未知への挑戦という姿勢を堅持すること。未知への投資はときとして、無限の Reward をもたらす。(内部)
- (4) 挑戦的な新しいものを発掘することが使命だけにリスクも大きい。確率の計算をしても意味がないが、確率も考慮しなければならないのであれば、1 プロジェクトの規模と予算を半分或いは4分の一にしてテーマの数を増やし、生き残るものの中から大きく育てる。(内部)
- (5) テーマの選定に当っては、その時点での主流のトピック分野から選ぶ傾向になるが、“その他” という枠を設け全国公募で、アイデアの変ったものを複数テーマ選ぶのはどうか。個々の予算は小型でもよい。年間 5000 万から 1 億円ぐらい。(内部)

### 6.2. 仕組み、運営面に関する提言

- (1) プロジェクトリーダーは専任であるべきで、他の仕事との兼任はしない方がよい。そのための給料の保証、専用ラボの確保などの処置をして独立性を確保すべきである。(内部)
- (2) 挑戦的テーマは研究方法や技術の確立に時間がかかり、成果の出るのはそのあとである。最初の 2 年間の予備検討期間を設ける 2 段階方式で、プロジェクトの本格開始についての可否を判断するやり方も考えられる。(内部)
- (3) 選定が合議制のためか、ネームバリューにこだわった実績のあるリーダーが選ばれている傾向がみられる。選考者にも固定的な顔ぶれが並んでいる。(内部)
- (4) 選定と評価に Pier Reviewer を入れる方式で、さまざまな観点から見る事が出来る顔ぶれが必要である。外国からの評価者を入れることも含めて考慮すべきである。また、全て公開にすることも必要である。全体の意見を多数決的にまとめるのではなく、夫々の意見を重要度に応じて反映するべきである。テーマの選定は 4 人の Pier Reviewer と責任者が一人のような形がよい。(外部、内部)

### 6.3. その他の意見

- (1) 有能な技術参事がいて助かった。人間関係がうまく行くことはプロジェクトのような組織研究では成功のための必須条件である。(内部)
- (2) 米国ではマネージメントの専門家がいて、効率を高めるやり方が定着している。しか



- し研究員の創造性は尊重され、効率で縛ることはない。(内部)
- (3) 脳のメカニズムの研究が ERATO から消えて、理研集中になっているのは問題である。理研だけでやればいいというような安易なテーマではない。(外部)
- (4) 科学技術庁が文部科学省に統合され、JST が独自性を発揮できず、今までのような挑戦的なテーマに取り組めないのではないかと心配している。(外部)
- (5) 最初に決めた方針で信念を持って進むことは重要だが、リーダーは外からの情報を絶えず取り込み、自己評価と、時々刻々最善の判断を柔軟にやる必要がある。(内部)
- (6) 評価を意識しすぎて、つじつま合せをしているようなケースも見られる。(外部)

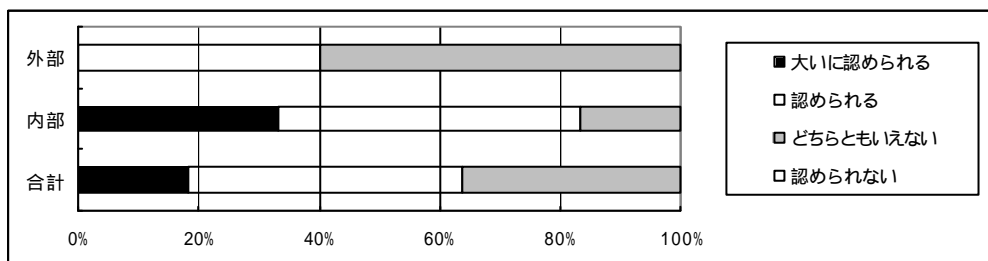
## 7. アンケート 調査結果

### 7.1. アンケート調査結果

取材を行ったプロジェクト関係者 6 名（総括責任者を除く）及び外部有識者 5 名を対象に、様式に従ったアンケート調査を実施した。

#### 7.1.1. 新たな科学、技術分野の開拓

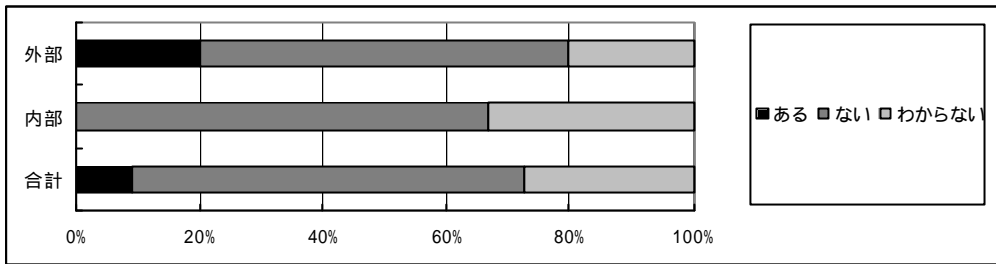
	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1 大いに認められる	2	0	2
2 認められる	3	2	5
3 どちらともいえない	1	3	4
4 認められない	0	0	0



“大いに認められる”“認められる”の肯定的意見は、プロジェクト関係者(以下“PJ関係者”と略称)では 6 名中 5 名、外部有識者では 5 名中 2 名であった。“どちらともいえない”を含めたやや否定的な見方が、PJ 関係者で 1 名外部有識者で 3 名と、有識者の見方はやや否定的であった。

### 7.1.2. 学会、分科会、研究会等の創設

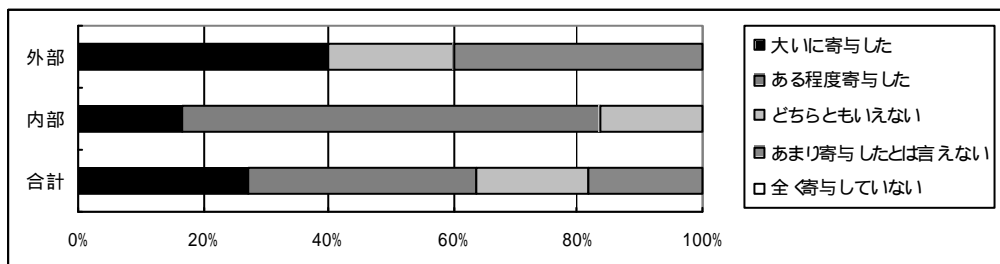
	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. ある	0	1	1
2. ない	4	3	7
3. わからない	2	1	3



学会の創設については、PJ関係者の4名が“ない”との回答であり、外部有識者でも3名が“ない”としている。他の人は“わからない”との回答であるが、外部有識者の1名は国際シンポジウムの開催を学会の創設に準ずるものと評価した。

### 7.1.3. 状況変化への寄与

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 大いに寄与した	1	2	3
2. ある程度寄与した	4	0	4
3. どちらともいえない	1	1	2
4. あまり寄与したとは言えない	0	2	2
5. 全く寄与していない	0	0	0

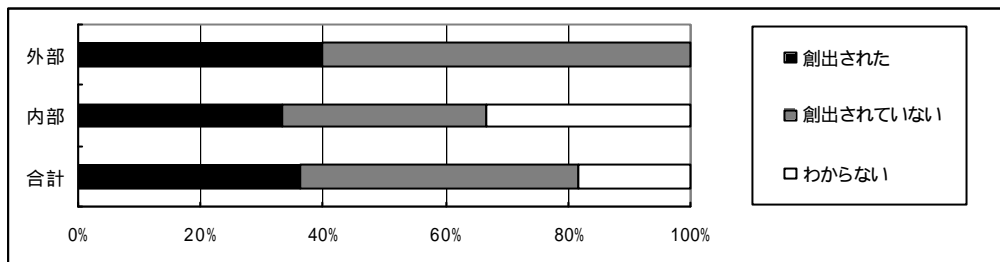


成果の科学・技術的インパクト或いは波及効果については、PJ関係者の5名が肯定的評価を与え、1名がやや否定的であった。外部有識者の見解は2つに割れ、積極的評価

が 2 名、やや否定的評価が 3 名であった。

#### 7.1.4. 新たな産業分野の成長、創出

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 創出された	2	2	4
2. 創出されていない	2	3	5
3. わからない	2	0	2

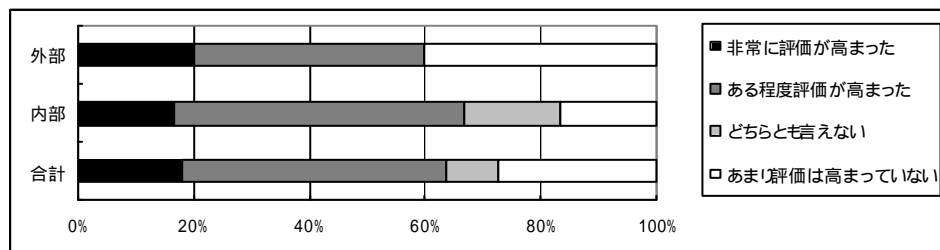


PJ関係者の見解は分かれ肯定的が 2 名、否定的が 2 名、中立が 2 名であった。外部有識者の見解も分かれ、肯定的 2 名、否定的 3 名であった。

#### 7.1.5. 総括責任者への評価

PJ関係者の見方は積極的評価が 1 名、ある程度評価が 3 名、やや否定的が 2 名であった。外部有識者に於いても同様に、積極的評価 1 名とある程度評価 2 名で会ったのに対して、否定的評価が 2 名と分かれた。

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 非常に評価が高まった	1	1	2
2. ある程度評価が高まった	3	2	5
3. どちらとも言えない	1	0	1
4. あまり評価は高まっていない	1	2	3
5. 高まっていない	0	0	0



## 7.2. プロジェクトに関する外部有識者の主なコメント

### 7.2.1. 肯定的見解

- (1) レーザーマイクロダイセクション法と SUP-PCR 法を開発してそのツールとした。いずれも日本が得意とする精密技術であった。これら高性能の技術を用いて欧米との差をつめ、遺伝子の特定競争に参画した意義は大いにある。
- (2) AIP の特定に成功し、世界的な IAP 研究への道をつけたのは大きな業績であった。ただ、アポトーシスはシグナルの種類とルートが多く、複雑な絡み合いをしているので、そのメカニズムを治療に結びつけるのは難しい。治療薬の開発も容易ではない。
- (3) このプロジェクトはカナダとの国際共同研究を仕掛けたことが成功に繋がった。医学的なテーマなのでカナダの臨床がわかるチームと組んだのがこれをもたらしたのだろう。
- (4) 池田先生は研究指導者として優れていたと思う。積極的な仕掛けをして研究を促進するユニークな挑戦者タイプで、米国では普通だが、日本ではやや特異的に見られる。国際的な交流能力に長けた貴重な人材だと評価している。発展志向の良い成功例ではないか。
- (5) 池田プロジェクトは ERATO の研究としては成功だったと思う。プロジェクトは3つの研究課題に取り組んでいるが、主テーマである遺伝性脳神経病の原因遺伝子の解明で国際的に評価されるいい成果がでた。このような先進的なプロジェクトでは全ての課題で満遍なく成果を出すことは難しい。1つホームランが出れば十分である。

### 7.2.2. 否定的見解

- (1) ゲノム研究の重要性と国際的な競争を考え、日本の代表としてに選ぶには、候補者の選定と神経難病というやや特殊なテーマだった点においてやや問題があったと思う。池田先生はゲノムの研究者としての日本でのプレゼンスがなく、後に大きく発展したゲノム研究への波及効果は大きくはなく、やや特殊な事例と見ざるを得ない。
- (2) 染色体の3次元イメージングの仕事は、専門的には、率直に言って貢献度の低い仕事であったといわざるを得ない。既に海外で進んでいた研究に追随できた程度である。染色体の動態観察という新たなテーマで日本の研究に刺激を与えた意味はあった。
- (3) プロジェクトとしてはカナダとの共同研究をベースに成功したかもしれないが、カナダで産み出されたもので、日本で出た大きな成果という認識はなかった。研究成果 (NAIP) についても日本での波及効果はあまりなかった。

## 8. 統計資料

### 8.1. 主要関係論文及び被引用件数

本プロジェクトの研究成果は積極的に国内、海外の学会で発表され、学会誌や著名な科学専門誌に掲載されたが、プロジェクトからの投稿論文数としては11編の少数にとどまった。その中でプロジェクトの最大の成果となった SMA 原因遺伝子 NAIP の報告は被引用件数が558件に達した。これを除く他の10論文の合計引用件数が合計で145件(平均14.5件)に過ぎないことをみると、いかにインパクトの大きい報告であったかがわかる。

下表にプロジェクト報告書からの論文、及び終了後その継続として報告された論文の中から、引用件数の多いもの10報を選んで示した。図表8-2のNo.2. はNAIPの作用を説明した論文であるが、この論文も引用件数が519件に達した。

図表 8-1 プロジェクトからの主な原著論文

		被引用 件数	主著者の 国別
1.	S. Hadano et al.: Genomics, 11, 364-373 (1991)	47 件	日本
2.	H. Yokoi et al.: Genomics, 20, 404-411 (1994)	23 件	日本
3.	M.D. Mclean et al.: Hum. Mol. Gen., 3(11), 1951-56 (1994)	31 件	カナダ
4.	N. Roy et al.: Cell, 80, 167-178 (1995)	558 件	カナダ

図表 8-2 プロジェクト終了後に報告された主な関係論文

		被引用 件数	主著者 の国別
1.	EJ. Whiting et al.: Human. Mol. enet. 4, 1063-72 (1995)	45 件	カナダ
2.	P. Liston et al.: Nature 379, 349-353 (1996)	519 件	カナダ
3.	DG. Xu et al.: Nature Medicine: 3(9), 997-1004 (1997)	139 件	カナダ
4.	DM. Rasper et al.: Cell Death and: 5, 271-288 (1998)	143 件	カナダ
5.	H. Osuga et al.: PNAS. 97 (18), 10254-10259 (2000)	69 件	日本
6.	S. Hadano et al.: Nature Genetics, 29, 166-173 (2001)	96 件	日本

注：被引用件数は2004年12月現在  
各論文の詳細は図表8-5を参照

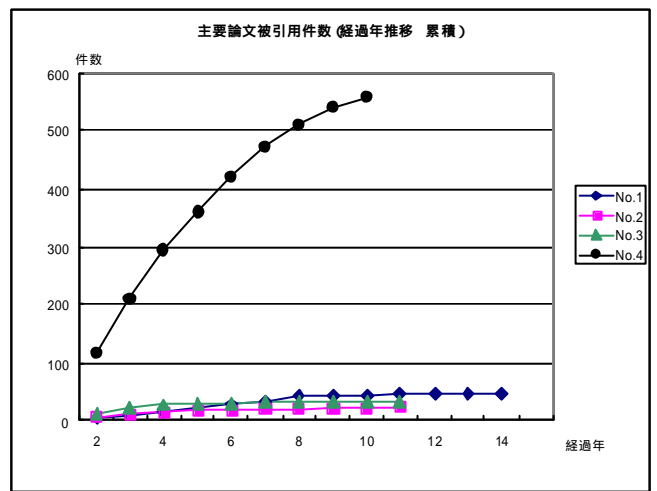
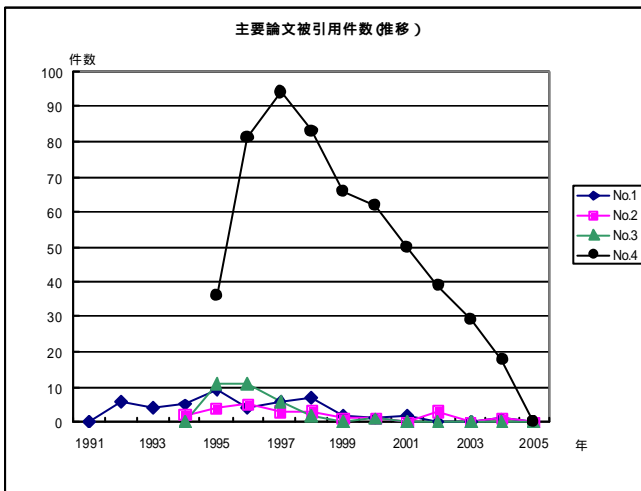
### 8.2. 被引用件数年次推移

上記の主要10論文の被引用件数の年次推移を以下に示した。プロジェクト論文No.4. と関連論文No.2. の2論文は年間引用件数が多く60-80件のペースであった。引用は約10年経過した今も活発に続いており、波及効果の大きさを示している。ALSの原因遺伝子を

報じた関連論文 No.6. も年間 30 件のペースで伸びている。

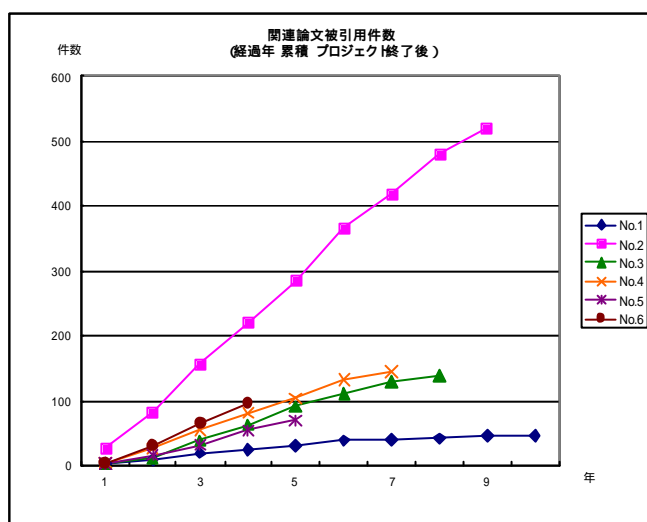
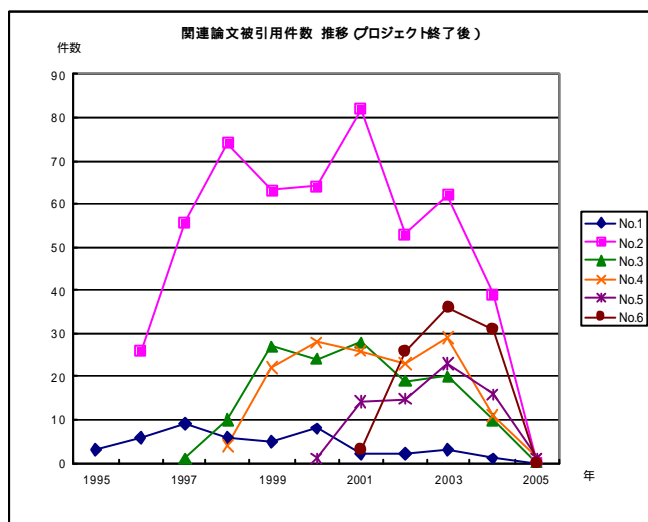
図表 8.3 プロジェクトから報告された主な原著論文の被引用回数の推移

	No.1	No.2	No.3	No.4
1991	0			
1992	6			
1993	4			
1994	5	2	0	
1995	9	4	11	36
1996	4	5	11	81
1997	6	3	6	94
1998	7	3	2	83
1999	2	1	0	66
2000	1	1	1	62
2001	2	0	0	50
2002	0	3	0	39
2003	0	0	0	29
2004	1	1	0	18
2005	0	0	0	0
合計	47	23	31	558



図表 8.4. プロジェクト終了後に報告された主な関係論文の被引用回数の推移

	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
1995	3					
1996	6	26				
1997	9	56	1			
1998	6	74	10	4		
1999	5	63	27	22		
2000	8	64	24	28	1	
2001	2	82	28	26	14	3
2002	2	53	19	23	15	26
2003	3	62	20	29	23	36
2004	1	39	10	11	16	31
2005	0	0	0	1	1	0
合計	45	519	139	144	70	96



図表 8-5 ERATO 池田ゲノ動態プロジェクトからの主な原著論文リスト

ERATO 池田ゲノ動態プロジェクトからの主な原著論文	
1	S. Hadano, M. Watanabe, H. Yokoi, M. Kogi, I. Kondo, H. Tsuchiya, I. Kanazawa, K. Wakasa, JE. Ikeda. Laser microdissection and Single Unique Primer PCR allow generation of regional chromosome DNA clones from a single human chromosome. <i>Genomics</i> , 11, 364-373 (1991)
2	H. Yokoi, S. Hadano, M. Kogi, X. Kang, K. Wakasa, JE. Ikeda: Isolation of expressed sequences encoded by the human Xq terminal portion using microclone probes generated by laser microdissection. <i>Genomics</i> , 20, 404-411 (1994)
3	D. Mclean, N. Roy, AE. MacKenzie, M. Salih, AHM. Burghes, L. Simard, RG. Korneluk, JE. Ikeda, L. Surth: Two 5q13 simple tandem repeat loci are in linkage disequilibrium with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. <i>Hum. Mol. Gen.</i> , 3(11), 1951-1956 (1994).
4	N. Roy, M.S. Mahadeven, M. McLean, G. Shutler, Z. Yaraghi, R. Farahani, S. Baird, AB. Johnston, C. Lefebvre, X. Kang, M. Salih, H. Aubry, K. Tamai, X. Guan, P. Ioannou, TO. Crawford, PI. Du Jong, L. Surh, JE. Ikeda, RG. Korneluk, A MacKenzie: The Gene for Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein Is Partially Deleted in Individuals with Spinal Muscular Atrophy. <i>Cell</i> , 80, 167-178 (1995)
プロジェクト終了後に報告された主な関係論文	
1	J. Whiting, JD. Waring, K. Tamai, MJ. Somerville, M. Hincke, WA. Staines, JE. Ikeda, RG. Korneluk: Characterization of myotonic dystrophy kinase (DMK) protein in human and rodent muscle and central nervous tissue. <i>Human. Mol. Genet.</i> 4, 1063-1072 (1995)
2	P. Liston, N. Roy, K. Tamai, C. Lefebvre, S. Baird, G. Cherton-Horvat, R. Farahani, M. Mclean, JE. Ikeda, A. MacKenzie, RG. Korneluk.: Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. <i>Nature</i> 379, 349-353 (1996)
3	Xu, S.J. Crocker, JP. Douchet, MS. Jean, K. Tamai, AM. Hakim, JE. Ikeda, P. Liston, CS. Thompson, RG. Korneluk, A. MacKenzie, GS. Robertson: Elevation of neuronal expression of NAIP reduces ischemic damage in the rat hippocampus; <i>Nature Medicine</i> : 3(9), 997-1004 (1997)
4	DM. Rasper, John P. Vaillancourt, S. Hadano, VM. Houtzager, I. Seiden, SLC. Keen, P. Tawa, S. Xanthoudakis, J. Nasir, D. Martindale, BF. Koop, EP. Peterson, NA. Thornberry, JQ. Huang, DP. MacPherson, SC. Black, F. Hornung, MJ. Lenardo, MR. Hayden, S. Roy, DW. Nicholson: Cell death attenuation by Usurpin, a mammalian



DED-caspase homologue that precludes caspase-8 recruitment and activation by the CD-95 (Fas, APO-1) receptor complex; Cell Death and Differentiation: 5, 271-288 (1998)

- 5 1. H. Osuga, S. Osuga, F. Wang, R. Fetni, M.J. Hogan, R.S. Slack, A.M. Hakim, J.E. Ikeda, D.S. Park: Cyclin-dependent kinases as a therapeutic target for stroke; PNAS. 97 (18), 10254-10259 (2000)
- 6 S. Hadano, C.K. Hand, H. Osuga, Y. Yanagihara, A. Otomo, R.S. Devon, N. Miyamoto, J.S. Miyata, Y. Okada, R. Singaraja, D.A. Figlewicz, T. Kwiatkowski, B.A. Hosler, T. Sagie, J. Skaug, J. Nasir, R.H. Brown, S.W. Scherer, G.A. Rouleau, M.R. Hayden, J.E. Ikeda: A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. Nature Genetics, 29, 166-173 (2001)

### 8.3.特許収益の年次推移

国内出願 4 件、海外出願 1 件がなされているが、実用化になっているものはない。

### 8.4.招待講演回数の推移

日本とカナダの共同研究をベースに、分子医学、ゲノム脳神経科学、細胞死研究をテーマにした国際シンポジウムを 1994 年カナダ、1998 年日本、2001 年カナダに於いて開催している。米国の代表的分子生物学シンポジウム「Cold Spring Harbor Symposium」及び米国人類遺伝学会において 1991 年から 2000 年まで毎年講演を行っている。その他ドイツなど各国の関係学会での講演が行われている。日本での講演も多いが、回数などの詳細は不明である。

### 8.5.受賞

特になし。

以上